

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВПЛИВ СЕЛЕКТИВНОГО МОДУЛЯТОРА ЕСТРОГЕНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ — СПОЛУКИ ПЕ0607 — НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІТОХОНДРІЙ СЕРЦЯ ОВАРІЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ*

Кіприч Т. В.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна
kiprichtv@mail.ru*

На сьогодні порушення функціонального стану мітохондрій розглядають як один із провідних патогенетичних механізмів розвитку інсулінорезистентності (ІР), цукрового діабету (ЦД) 2 типу та пов'язаних із ними серцево-судинних ускладнень. Роль мітохондріальної дисфункції у патогенезі первинної ІР не до кінця з'ясована, оскільки порушення інсулінового сигналіngu також може впливати на роботу мітохондрій, формуючи позитивний зворотний зв'язок у прогресуванні патологічного стану [1].

Дослідження останнього десятиріччя довели, що мітохондріальна функція може бути мішенню для регуляторного ефекту естрогенів у багатьох типах клітин та тканин, зокрема в ендотелії та кардіоміоцитах [2]. Взаємодіючи безпосередньо з рецепто-

рами в мітохондріях або модулюючи експресію мітохондріальних протеїнів через ядерну ДНК та активуючи сигнальні каскади в цитоплазмі клітини, естрогени збільшують синтез всіх компонентів мітохондрій, що підвищує їх окисну ємність, зменшує оксидативний стрес і попереджає виснаження АТФ та зниження мембранного потенціалу [3].

Проте, клінічні дослідження з вивчення впливу екзогенних естрогенів на постменопаузальних жінок з діабетом не встановили гальмуючого впливу замісної гормональної терапії (ЗГТ) на розвиток кардіальної патології, натомість виявили низку побічних ефектів [4, 5]. За цих умов альтернативним засобом корекції серцево-судинних порушень у жінок із ЦД 2 типу, окрім ре-

* Роботу виконано згідно з плановою науковою тематикою лабораторії біохімічних досліджень ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Визначення механізмів розвитку діабетичних серцево-судинних ускладнень при гіпоестрогенії та можливості корекції порушень за допомогою сполук із селективною естрогеноподібною активністю» (№ держреєстрації 0113U001284).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автор гарантує відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 14.02.2017.

тельного глікемічного контролю, може бути використання селективних модуляторів естрогенових рецепторів — SERMs.

Фармакологічна перевага SERMs над ЗГТ полягає у змішаному агонізмі/антагонізмі, який реалізує сприятливі ефекти естрогенів у таргетних тканинах та водночас дозволяє уникати побічних ефектів, обумовлених дією поза межами тканини-мішені [6]. Так, застосування оригінального похідного естрадіолу (ПЕ) 0607 у тварин із метаболічним синдромом різного генезу на тлі гіпоестрогенії, подібно до 17 β -естрадіолу, сприяло нормалізації метаболічних показників і відновленню біоенергетичних процесів в серцевому м'язі, проте, на відмі-

ну від 17 β -естрадіолу, не призводило до стимуляції проліферативних процесів в матці [7–9].

У зв'язку з цим, дослідження механізмів дії екзогенних естрогенів на мітохондріальну функцію кардіоміоцитів за наявності глюкометаболічних порушень є необхідним для розширення уявлень про патогенез та обґрунтування нових напрямків профілактики та лікування серцево-судинних ускладнень у жінок, хворих на ЦД 2 типу.

Метою даної роботи було визначення впливу селективного модулятора естрогенових рецепторів — сполуки ПЕ0607 — на функціональний стан мітохондрій серця оварієктомованих щурів із ЦД 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили згідно з національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). В експерименті були використані тримісячні самиці щурів популяції Вістар масою 180–220 г, яких утримували в стандартних умовах віварію.

Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двосторонньої оварієктомії під легким ефірним наркозом. Через два тижні після хірургічного втручання в оварієктомованих щурів моделювали ЦД 2 типу в два етапи. ІР викликали протягом десяти тижнів за допомогою висококалорійної дієти (ВКД), яка складалася із 15 % жиру, 25 % сахарози, 1 % жовчних кислот та 56,5 % стандартного раціону [10].

Контрольні інтактні тварини впродовж десяти тижнів отримували стандартну дієту віварію. На другому етапі, через чотири тижні від початку застосування ВКД, моделювали відносну інсулінову недостатність — внутрішньочеревно вводили цитратний розчин стрептозотоцину в дозі 25 мг/кг маси тіла один раз на тиждень протягом двох тижнів [10]. Через 7 діб після останньої ін'єкції стрептозотоцину у тварин вимірювали базальну глікемію і розподіляли на групи.

Синтетичне похідне 17 β -естрадіолу — сполука ПЕ0607 — була отримана в лабораторії синтезу гормоноподібних сполук відділу медичної хімії ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». Досліджувану речовину вводили перорально за допомогою зонду в дозі 0,2 мг/кг маси тіла один раз на добу протягом чотирьох тижнів.

У кінці експерименту стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії та глікемії під час внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) (3 г/кг маси тіла). Вміст глюкози у крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози «Ексан-Г». Коефіцієнт чутливості до інсуліну оцінювали під час короткого інсулінового тесту (0,5 од/кг маси тіла) [11].

Мітохондрії серця щурів отримували методом диференційного центрифугування за 10000 g у середовищі, яке містило 10 мМ Трис-НСІ, 250 мМ цукрозу, 10 мМ етилендіамінтетраацетат та 0,5 % бичачий сироватковий альбумін, рН 7,4. Кількість білку в суспензії мітохондрій визначали за методом Лоурі в модифікації Міллера [12]. Інтенсивність продукції активних форм кисню (АФО) мітохондріями серця визначали під час їх інкубації у середовищі з субстратом окислення (сукцинат), АДФ та екзогенною супероксиддисмутазою за кіль-

кістю утвореного пероксиду водню [13]. Функціональний стан електрон-транспортного ланцюга мітохондрій характеризували за активністю аконітази, сукцинатдегідрогенази (СДГ) та вмістом цитохромів у суспензії ізольованих мітохондрій кардіоміоцитів [14].

Статистичний аналіз отриманих даних проводили методами варіаційної статистики. Розподіл ознаки у виборці оцінювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених досліджень розвиток ЦД 2 типу в оваріектомованих щурів було підтверджено наявністю базальної гіперглікемії, більш високими показниками площини під глікемічними кривими під час проведення ВЧТТГ та зниженням коефіцієнта чутливості до інсуліну під час короткого інсулінового тесту відносно показників, які спостерігали в контрольній групі (табл. 1).

Для множинних порівнянь даних з нормальним розподілом проводили параметричний однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA та застосовували метод Ст'юдента-Н'юмена-Кейлса. Розходження вважали статистично значущим, якщо ($p \leq 0,05$) [15]. Дані представлені у вигляді ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$), де \bar{X} — середнє арифметичне значення, $S_{\bar{X}}$ — стандартна похибка середнього арифметичного значення.

Введення сполуки ПЕ0607 щурам після розвитку діабету не призводило до зменшення ІР у порівнянні з оваріектомованими тваринами, які не отримували препарату (див. табл. 1). Останнє може бути пов'язане зі специфічними змінами на рівні геному, викликаними довгостроковою некомпенсованою гіперглікемією за умов ЦД, і формуванням так званої «гіперглікемічної пам'яті», яка проявляється утриман-

Таблиця 1

Вплив сполуки ПЕ0607 на показники глюкозного гомеостазу в оваріектомованих щурів із цукровим діабетом 2 типу, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Група	n	Базальна глікемія, ммоль/л	ППК під час ВЧТТГ, ммоль/л×хв	Коефіцієнт чутливості до інсуліну, %
Інтактний контроль	6	4,27 ± 0,20	982,9 ± 81,2	32,92 ± 1,15
Гіпоестрогенія + діабет + плацебо	6	8,40 ± 0,42 ¹	1680,7 ± 45,4 ¹	13,02 ± 0,74 ¹
Гіпоестрогенія + діабет + ПЕ0607	6	7,66 ± 0,56 ¹	1631,4 ± 70,8 ¹	17,86 ± 1,42 ¹

Примітка.

n — кількість спостережень;

¹ — статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи «Інтактний контроль» ($p \leq 0,05$).

ням стану глікемічного стресу, незважаючи на нормалізацію рівнів глюкози крові [16].

При оцінці мітохондріальної функції виявлено, що інтенсивність продукції АФО ізольованими мітохондріями серця діабетичних щурів з гіпоестрогенією у два рази перевищує аналогічний показник, отриманий для інтактних тварин (табл. 2). Екзогенне введення ПЕ0607 призводило до достовірного зниження продукції АФО мітохондріями серця, рівень якої в той же час відрізнявся від показника контрольної групи.

Відомо, що низькі концентрації АФО, зокрема супероксиданіон, регулюють енерге-

тичний метаболізм в мітохондріях, в тому числі шляхом модуляції активності аконітази — ферменту циклу трикарбонових кислот, який каталізує перетворення цитрату до ізоцитрату [17].

Підвищення продукції АФО в дихальному ланцюзі мітохондрій за умов високих рівнів відновлювальних еквівалентів і низької потреби в АТФ призводить до інактивації аконітази й, як наслідок, накопичення цитрату в матриксі мітохондрій. Цитрат є проміжним метаболітом повного окислення ацетил-КоА і може експортуватися у цитоплазму для синтезу

**Вплив сполуки ПЕ0607 на інтенсивність продукції АФО
й активність деяких ферментів енергетичного обміну
в ізольованих мітохондріях серця оварієктомованих щурів
із цукровим діабетом 2 типу, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)**

Група	<i>n</i>	Інтенсивність продукції АФО, нмоль Н ₂ О ₂ /хв/мг білка	Активність аконітази, нмоль/хв/мг білка	Активність СДГ, нмоль/хв/мг білка
Інтактний контроль	6	0,295 ± 0,015	407,70 ± 36,53	36,74 ± 0,66
Гіпоестрогенія + діабет + плацебо	6	0,609 ± 0,028 ¹	215,08 ± 23,51 ¹	29,82 ± 0,76 ¹
Гіпоестрогенія + діабет + ПЕ0607	6	0,427 ± 0,027 ^{1,2}	450,07 ± 41,55 ²	30,09 ± 1,52 ¹

*Примітка.**n* кількість спостережень;¹ статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи «Інтактний контроль» ($p \leq 0,05$);² статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи «Гіпоестрогенія + діабет + плацебо» ($p \leq 0,05$).

жирних кислот. За умов хронічної гіперпродукції АФО, індукованої дисбалансом між надходженням і використанням енергії, активація даного сигнального шляху може призводити до надмірного накопичення жирних кислот та їх похідних, таких як ацилгліцероли, в нежирових тканинах. Останні, як відомо, є основним тригером процесів, що призводять до розвитку ІР, а також супутніх метаболічних порушень, опосередкованих ліпотоксичністю [18].

Встановлено, що сполучення ЦД 2 типу та гіпоестрогенії супроводжується майже дворазовим зниженням активності аконітази (див. табл. 2). Оскільки даний фермент є надзвичайно чутливим сенсором рівня супероксиданіону, отримані дані узгоджуються з відомостями щодо стимулюючого впливу дефіциту естрогенів та діабету на продукцію АФО мітохондріями.

У тварин із діабетом, що отримували сполуку ПЕ0607, спостерігали значне підвищення активності аконітази в мітохондріях серця, яка не відрізнялася від показника, отриманого для групи інтактного контролю (див. табл. 2).

Нормалізуючий вплив синтетичного похідного 17 β -естрадіолу на активність аконітази може пояснюватися не тільки його здатністю знижувати оксидативний стрес в мітохондріях, але й безпосереднім впливом на експресію ферменту [19].

Вивчення впливу ЦД 2 типу та дефіциту естрогенів на активність СДГ, яка є одночасно компонентом як циклу трикарбонових кислот, так і дихального ланцюга мітохондрій (комплекс II), виявило зниження активності даного ферменту в мітохондріях серця експериментальних тварин у порівнянні з групою інтактного контролю. Введення екзогенного ПЕ0607 діабетичним оварієктомованим щурам істотно не змінило знижену активність ферменту (див. табл. 2).

У науковій літературі відсутні дані стосовно того, що механізм зниження активності СДГ за умов гіперпродукції АФО може бути пов'язаний з безпосередніми окисними модифікаціями молекули ферменту або редокс-залежним зниженням його експресії.

У той же час, окислювальна інактивація аконітази призводить до гальмування циклу трикарбонових кислот та накопичення не тільки цитрату, але й ацетил-КоА. Останній, як відомо, є фактором, що ініціює посилене ацетилювання білків за аміногрупами лізину. На сьогоднішній день процеси ацетилювання/деацетилювання білків розглядають як систему посттранскрипційної модифікації, яка відіграє важливу роль в регуляції різних функцій клітини. Крім того, надлишкове ацетилювання та/або недостатня активність деацетилаз

може бути молекулярним механізмом патогенезу різних захворювань, зокрема ЦД 2 типу [20].

Показано, що навіть часткове ацетилювання каталітичної субодиниці СДГ (SdhA) призводить до 30 % зниження її активності, тоді як деацетилювання за участі НАД⁺-залежної деацетилази SIRT3 супроводжується повним відновленням активності ферменту. Таким чином, можна припустити, що встановлене зниження активності

СДГ в мітохондріях серця діабетичних щурів з гіпоестрогенією може, з одного боку, бути пов'язане з підвищеним вмістом ацетил-КоА, а з іншого – бути наслідком зниження НАД⁺, який є кофактором деацетилази.

Визначення рівня цитохромів у мітохондріях серця експериментальних тварин показало, що розвиток діабету в оварієктомованих щурів супроводжується зниженням концентрації цитохромів с, с₁, b та аа₃ (табл. 3). Пероральне введення ПЕ0607

Таблиця 3

Вплив сполуки ПЕ0607 на концентрацію цитохромів дихального ланцюга ізольованих мітохондрій серця оварієктомованих щурів із цукровим діабетом 2 типу, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Група	n	Цитохром с, нмоль/мг _{білка}	Цитохром с ₁ , нмоль/мг _{білка}	Цитохром b, нмоль/мг _{білка}	Цитохром аа ₃ , нмоль/мг _{білка}
Інтактний контроль	6	0,69 ± 0,03	0,34 ± 0,06	1,43 ± 0,16	1,47 ± 0,16
Гіпоестрогенія + діабет + плацебо	6	0,52 ± 0,06 ¹	0,24 ± 0,04 ¹	1,04 ± 0,12 ¹	0,95 ± 0,11 ¹
Гіпоестрогенія + діабет + ПЕ0607	6	0,70 ± 0,11 ²	0,40 ± 0,10 ²	1,87 ± 0,32 ^{1,2}	1,78 ± 0,29 ^{1,2}

Примітка.

n – кількість спостережень;

¹ статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи «Інтактний контроль» ($p \leq 0,05$);

² статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи «Гіпоестрогенія + діабет + плацебо» ($p \leq 0,05$).

призводило до підвищення рівня усіх досліджуваних цитохромів електрон-транспортного ланцюга мітохондрій серця діабетичних тварин із гіпоестрогенією.

Таким чином, в результаті проведених досліджень було показано, що сполучення ЦД 2 типу з дефіцитом естрогенів у щурів призводить до гіперпродукції АФО, зниження активності ферментів, залуче-

них до окисного метаболізму та зменшення вмісту деяких компонентів дихального ланцюга мітохондрій.

В той же час, екзогенне введення тваринам синтетичного похідного 17 β -естрадіолу — сполуки ПЕ0607 — в значній мірі попереджає розвиток мітохондріальної дисфункції в серці діабетичних щурів із гіпоестрогенією.

ВИСНОВКИ

1. Застосування селективного модулятора естрогенових рецепторів — сполуки ПЕ0607 — в оварієктомованих щурів із цукровим діабетом 2 типу знижує інтенсивність продукції активних форм кисню в мітохондріях кардіоміоцитів та підвищує в них активність аконітази і вміст цитохромів с, с₁, b, аа₃ дихального ланцюга до контрольного рівня, попереджаючи таким чином розвиток у серці мітохондріальної дисфункції.
2. Виявлена здатність синтетичного похідного 17 β -естрадіолу — сполуки ПЕ0607 — сприяти відновленню функціонального стану мітохондрій в серці діабетичних щурів із гіпоестрогенією може свідчити про перспективність її використання як додаткового гендерно-специфічного засобу для ослаблення серцево-судинного ризику у постменопаузальних жінок із ЦД 2 типу.

**ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)**

1. Fisher-Wellman KH, Neuffer PD. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23(3):142–153.
2. Rettberga JR, Yaob J, Brinton RD. *Front Neuroendocrinol* 2014; 35(1):8–30.
3. Velarde MC. *Physiol Genomics* 2013; 45(3):106–109.
4. Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, et al. *Circulation* 2003; 107(1):43–48.
5. Newton KM, Lacroix AZ, Heckbert SR, et al. *Diabetes Care* 2003; 26(10):2810–2816.
6. Martinkovich S, Shah D, Planey SL, Arnott JA. *Clin Interv Aging* 2014; 9:1437–1452.
7. Gorbenko NI, Taran KV, Jaremenko FG. Liki — ljudini: materiali 27-i nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastju, *Harkiv*, 2010:32–33.
8. Taran KV, Gorbenko NI, Ivanova OV, Jaremenko FG. *Probl Endokrin Patologii* 2011;1:32–39.
9. Gorbenko NI, Taran KV, Ivanova OV, et al. Materiali VII nac. z'izdu farmacevtiv Ukraïni, *Harkiv*, 2010:32.
10. Patent 96493. Sposib modeljuvannja cukrovogo diabetu 2 tipu za umov deficitu estrogeniv.
11. Akinmokun A, et al. *Diabet Med* 1992; 9(4):432–437.
12. Miller GL. *Anal Chem* 1959; 31(5):964.
13. St-Pierre J, Buckingham JA, Roebuck SJ, Brand MD. *J Biol Chem* 2002; 277(47):44784–44790.
14. Arutjunjan AV, Dubinina EE, Zybina NN. Metody ocenki svobodnoradikal'nogo okislenija i antioksidantnoj sistemy organizma: metod. Rekomendacii, *Sankt-Peterburg*, 2000:104 p.
15. Glans S. Mediko-biologicheskaja statistika, *Moskva*, 1998:459 p.
16. Keating ST, El-Osta A. *J Cardiovasc Transl Res* 2012; 5(4):399–412.
17. Martins AR, Nachbar RT, Gorjao R, et al. *Lipids Health Dis* 2012, available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
18. Stanley WC, Recchia FA. *Cell Metab* 2010; 12(6):555–556.
19. Nilsen J, Irwin RW, Gallaher TK, Brinton RD. *J Neurosci* 2007; 27(51):14069–14077.
20. Iyer A, Fairlie DP, Brown L. *Immunol Cell Biol* 2012; 90(1):39–46.

ВПЛИВ СЕЛЕКТИВНОГО МОДУЛЯТОРА ЕСТРОГЕНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ — СПОЛУКИ ПЕ0607 — НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІТОХОНДРІЙ СЕРЦЯ ОВАРІЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Кіпріч Т. В.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна
kiprichtv@mail.ru*

Проведено дослідження впливу селективного модулятора естрогенових рецепторів – похідного 17 β -естрадіолу ПЕ0607 — на функціональний стан мітохондрій серця оваріектомованих щурів із цукровим діабетом 2 типу. Встановлено, що пероральне введення діабетичним щурам із гіпоестрогенією сполуки ПЕ0607 знижує інтенсивність продукції активних форм оксигену в мітохондріях кардіоміоцитів та підвищує в них активність аконітази і вміст цитохромів c, c₁, b, aa₃ дихального ланцюга до контрольного рівня, попереджаючи таким чином розвиток у серці мітохондріальної дисфункції. Отримані дані свідчать про перспективність використання ПЕ0607 як додаткового гендерно-специфічного засобу для ослаблення серцево-судинного ризику у діабетичних жінок на тлі дефіциту естрогенів.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, дефіцит естрогенів, мітохондріальна дисфункція, похідне естрадіолу.

ВЛИЯНИЕ СЕЛЕКТИВНОГО МОДУЛЯТОРА ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПЭ0607 НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИТОХОНДРИЙ СЕРДЦА ОВАРИЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Киприч Т. В.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков, Украина
kiprichtv@mail.ru*

Проведено исследование влияния селективного модулятора эстрогеновых рецепторов — производного 17 β -эстрадиола ПЭ0607 — на функциональное состояние митохондрий сердца овариэктомированных крыс с сахарным диабетом 2 типа. Установлено, что пероральное введение диабетическим крысам с гипоестрогенией ПЭ0607 снижает интенсивность продукции активных форм кислорода в митохондриях кардиомиоцитов и повышает в них активность аконитазы и содержание цитохромов c, c₁, b, aa₃ дыхательной цепи до контрольного уровня, предупреждая таким образом развитие в сердце митохондриальной дисфункции. Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения ПЭ0607 как потенциального гендерно-специфического средства для снижения сердечно-сосудистого риска у женщин с сахарным диабетом 2 типа на фоне дефицита эстрогенов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, дефицит эстрогенов, митохондриальная дисфункция, производное эстрадиола.

THE IMPACT OF SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATOR PE0607 ON MITOCHONDRIA FUNCTIONAL STATE IN HEART OF OVARIECTOMIZED RATS WITH TYPE 2 DIABETES

T. V. Kiprich

*SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine
kiprichtv@mail.ru*

The impact of selective estrogen receptor modulator PE0607 on mitochondrial dysfunction in heart of ovariectomized rats with type 2 diabetes was investigated. It was established that oral administration of PE0607 decreases production of reactive oxygen species (hydrogen peroxide) in cardiomyocyte mitochondria and increases aconitase activity and cytochromes c, c₁, b, aa₃ concentration by control rate in heart of diabetic rats with hypoeestrogenia. These results justify the PE0607 availability as a gender-specific agent to impair cardiovascular risk in diabetic women with estrogen deficiency.

Key words: type 2 diabetes, estrogen deficiency, mitochondrial dysfunction, selective estrogen receptor modulator.